

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

POWERED BY Dialog

Use of 4-amino-5-chloro-2-methoxy-benzoic acid piperidino-ethyl ester(s) - as 5-HT4 agonists, useful to treat e.g. gastrointestinal, cardiovascular, cognitive and memory disorders and an analgesics

Patent Assignee: SANOFI SA

Inventors: CROCI T; LANGLOIS M; MANARA L; GUZZI U

Patent Family

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
FR 2717174	A1	19950915	FR 942927	A	19940314	199542	B
WO 9525100	A1	19950921	WO 95FR298	A	19950314	199543	
AU 9520752	A	19951003	AU 9520752	A	19950314	199602	

Priority Applications (Number Kind Date): FR 942927 A (19940314); US 94262574 A (19940620)

Cited Patents: 03 journal ref.; DE 1233877; WO 9303725

Patent Details

Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
FR 2717174	A1		19	C07D-211/46	
WO 9525100	A1	F		C07D-295/08	
Designated States (National): AM AT AU BB BG BR BY CA CH CN CZ DE DK EE ES FI GB GE HU JP KE KG KP KR KZ LK LR LT LU LV MD MG MN MW MX NL NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK TJ TM TT UA UG UZ VN					
Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT KE LU MC MW NL OA PT SD SE SZ UG					
AU 9520752	A			C07D-295/08	Based on patent WO 9525100

Abstract:

FR 2717174 A

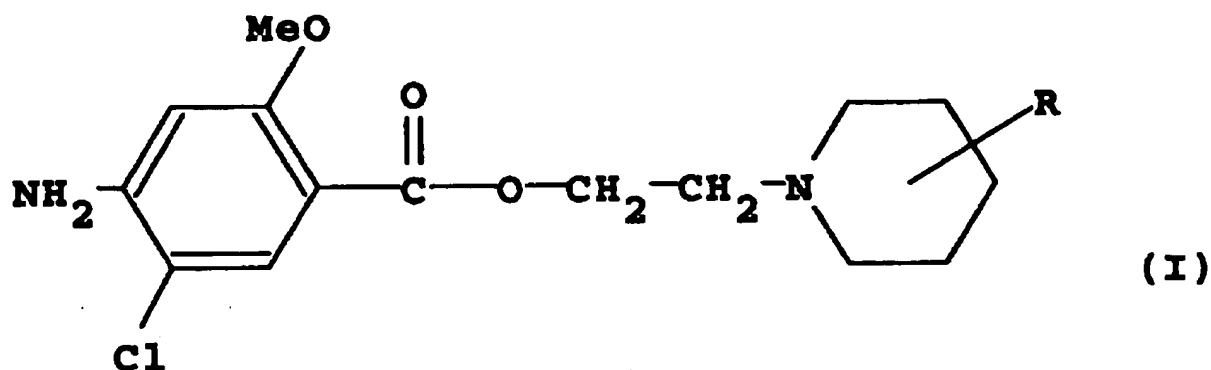
Use of 4-amino-5-chloro-2-methoxybenzoic acid piperidinoethyl esters of formula (I), and their salts and quaternary ammonium salts, as 5-HT4 agonists is new. R = H, halo, cyano, hydroxy, carboxy or aminocarbonyl, (1-4C) alkyl, alkoxy or alkoxycarbonyl, mono- or di- (1-4C) alkylaminocarbonyl, mono- or di- (1-4C) alkylamino, or (1-5C)alkanoylamino or alkanoyl.

USE - (I) are useful in the treatment of dysfunctions of the serotonergic system. (I) are also useful in the treatment of disorders of the gastrointestinal system, where (I) acts as a gastric prokinetic, gastric and duodenal ulcers, hiatus hernia, constipation, dyspepsia and gastroparesis. Use of (I) to treat disorders of the cardiovascular system where (I) has

cardiotonic effect, is claimed. Use of (I) to treat disorders of the CNS, cerebral senescence, and cognitive and memory problems, and use as an analgesic, is claimed.

ADVANTAGE - (I) have low toxicity. (I) are strong and selective 5-HT₄ agonists and have no 5-HT₃ antagonist activity.

Dwg.0/0



Derwent World Patents Index

© 2004 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 10421151

⑪ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

⑪ N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 717 174

⑫ N° d'enregistrement national :

94 02927

⑬ Int Cl⁶ : C 07 D 211/46, 211/42, 211/14, 211/66, 211/58, C 07 C 211/52, A 61 K 31/445, 31/245

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

⑭ Date de dépôt : 14.03.94.

⑮ Priorité :

⑯ Date de la mise à disposition du public de la demande : 15.09.95 Bulletin 95/37.

⑰ Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

⑱ Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑲ Demandeur(s) : *SANOFI Société Anonyme* — FR.

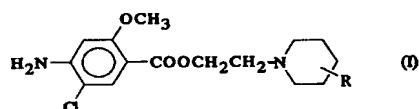
⑳ Inventeur(s) : Langlois Michel, Croci Toziano et Manara Luciano.

㉑ Titulaire(s) :

㉒ Mandataire : Cabinet Beau de Loménie.

㉓ Utilisation de pipéridinoéthyl esters de l'acide 4-amino-5-chloro-2-méthoxybenzoïque comme 5-HT₄ agonistes.

㉔ L'invention a pour objet l'utilisation d'un composé de formule (I)



dans laquelle R représente l'hydrogène, un halogène ou un groupe cyano, hydroxy, alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy de 1 à 4 atomes de carbone, carboxy, (C₁-C₄)alcoxycarbonyle, aminocarbonyle, alkylaminocarbonyle de 1 à 4 atomes de carbone, di(C₁-C₄)alkylaminocarbonyle, monoalkylamino de 1 à 4 atomes de carbone, di(C₁-C₄)alkylamino, alcanoylamino de 1 à 5 atomes de carbone ou alcanyle de 1 à 5 atomes de carbone, de leurs sels pharmaceutiquement acceptables ou de leurs sels d'ammonium quaternaires, pour la préparation de médicaments à action 5-HT₄-agoniste.

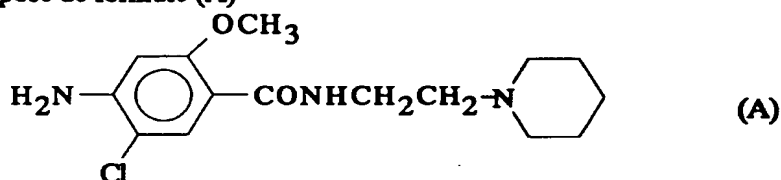
FR 2 717 174 - A1



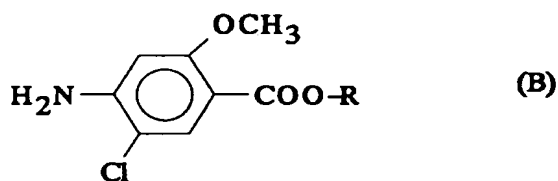
La présente invention concerne des agonistes 5HT₄ très puissants et sélectifs, plus particulièrement, l'invention se rapporte à l'utilisation d'esters de pipéridinoéthyle de l'acide 4-amino-5-chloro-2-méthoxybenzoïque en tant qu'agonistes 5HT₄, à un nouveau procédé pour la préparation de ces derniers au travers d'un nouvel intermédiaire et à de nouveaux agonistes 5HT₄.

Les benzamides, 4-amino-5-chloro-2-méthoxy substitués sont connus depuis longtemps ; le métoclopramide et le cisapride sont deux exemples de cette classe de composés qui ont trouvé emploi en thérapeutique en tant que gastroprocinétiques ; ces composés ne sont pas sélectifs et possèdent, entre autre, des propriétés antagonistes du récepteur 5-HT₃.

Plus particulièrement, DE-1233877 décrit des dérivés des benzamides, notamment le composé de formule (A)



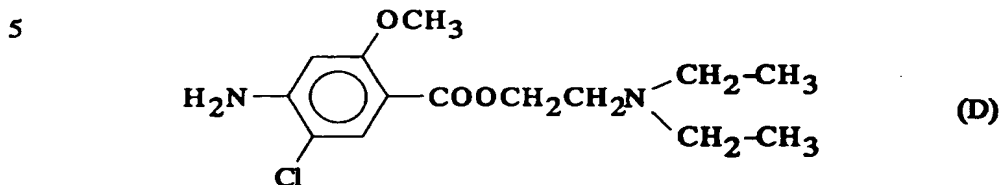
BE-901274, 900425, 897117 décrivent des composés similaires, à activité 5-HT₃ antagoniste, en particulier les esters de formule (B)



R étant une amine cyclique, généralement un groupement azabicyclo.

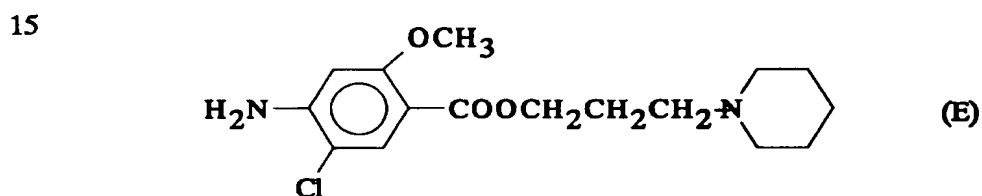
Récemment A. Dumuis et al (*Mol. Pharmacol.*, 1988, 34, 880-887) et D.A. Craig et D.E. Clarke (*J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1990, 252, 1378-1396) ont démontré la présence d'un nouveau type de récepteur de la sérotonine, nommé 5-HT₄, qui stimule la synthèse de l'AMP cyclique dans le système nerveux central (SNC) et dans l'intestin et, presque en même temps, A. Dumuis et al. (*Arch. Pharmacol.*, 1989, 340, 403-410) ont décrit que les benzamides classiques 4-amino-5-chloro-2-méthoxy substitués ont une composante agoniste de ce nouveau récepteur 5-HT₄, cet agonisme se traduisant par l'effet procinétique intestinal de ces produits.

Par contre, K-H. Buckheit et al. (*Eur. J. Pharmacol.*, 1990, 200, 373-374) ont décrit récemment un ester de l'acide 4-amino-5-chloro-2-méthoxybenzoïque de formule (D)



10 dénommé en littérature SDZ-205557, ayant une activité antagoniste sélective du récepteur 5-HT₄.

Encore plus récemment E. Leung et al. (2nd International Symposium on Serotonin, 15-18 September 1992, Houston USA) ont décrit un autre ester de l'acide 4-amino-5-chloro-2-méthoxybenzoïque de formule (E)

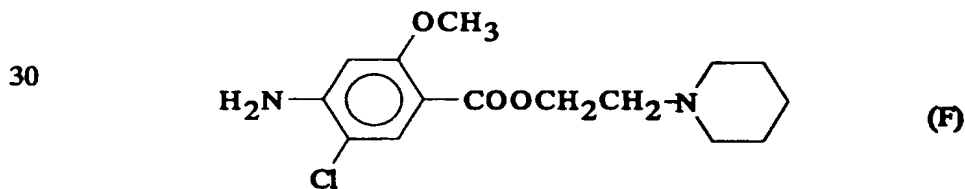


20 dénommé en littérature RS 23597-190, ce composé ayant aussi une activité antagoniste sélective du récepteur 5-HT₄.

Actuellement, on connaît des composés agonistes du récepteur 5-HT₄, mais leur sélectivité n'est pas satisfaisante à cause de l'activité antagoniste du récepteur 5-HT₃ qui est toujours présente à côté l'activité agoniste du récepteur 5-HT₄ (*J. Med. Chem.*, 1992, 35, 1486-1489).

25

Enfin, le document WO 93/03725 décrit de façon générale une très vaste série de composés 5-HT₄ antagonistes et, de façon spécifique, le composé (F)



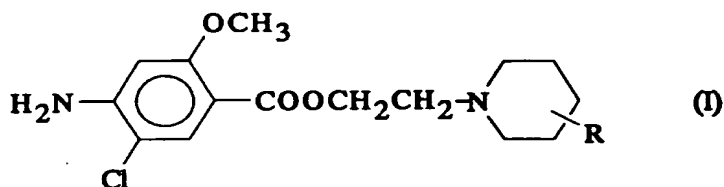
35 On a maintenant trouvé, de façon surprenante, que le pipéridinoéthylester de l'acide 4-amino-5-chloro-2-méthoxybenzoïque (F) est un agoniste très puissant et sélectif des récepteurs 5-HT₄. Cette découverte est d'autant plus surprenante du fait

que le composé (F) est structurellement très proche des benzamides de formule (A) et des composés SDZ-205557 (D) et RS 23597-190 (E) qui sont des antagonistes de ces récepteurs.

Il a été également trouvé que d'autres pipéridinoéthylesters de l'acide 4-amino-5-chloro-2-méthoxybenzoïque monosubstitués sur le cycle pipéridinique sont de puissants agonistes des récepteurs 5HT₄.

Il a été enfin trouvé que les pipéridinoéthylesters de l'acide 4-amino-5-chloro-2-méthoxybenzoïque peuvent être préparés par un nouveau procédé général par un nouvel intermédiaire, le 2-bromoéthyl 4-amino-5-chloro-2-méthoxybenzoate.

La présente invention a donc pour objet l'utilisation des composés de formule (I)



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe cyano, hydroxy, (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alcoxy, carboxy, (C₁-C₄)alcoxycarbonyle, aminocarbonyle, mono(C₁-C₄)alkylaminocarbonyle, di(C₁-C₄)alkylaminocarbonyle, mono(C₁-C₄)alkylamino, di(C₁-C₄)alkylamino, (C₁-C₅)alcanoylamino ou (C₁-C₅)alcanoyle ainsi que de leurs sels pharmaceutiquement acceptables et de leurs sels d'ammonium quaternaires pour la préparation de médicaments à action 5-HT₄-agoniste. Ces médicaments sont notamment indiqués dans le traitement de tous les états découlant d'un dysfonctionnement des systèmes sérotoninergiques dans lesquels une action agoniste sérotoninergique provenant de la médiation sélective par les récepteurs 5-HT₄ est réputée comme pouvant avoir des effets bénéfiques.

Dans la présente description, le terme "traitement" désigne le traitement d'un état pathologique ainsi que, le cas échéant, la prophylaxie dudit état pathologique.

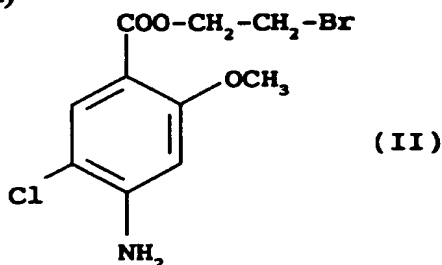
Les sels pharmaceutiquement acceptables du composé de formule (I) comprennent les sels d'addition avec des acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement compatibles, tels que les chlorhydrates, les bromhydrates, les sulfates, les phosphates, les acétates, les tartrates, les succinates, les maléates, les fumarates, les mésylates, les tosylates, etc.

Les composés de formule (I) sont préparés par un nouveau procédé qui, à travers un nouvel intermédiaire, permet de les préparer avec de très bons rendements.

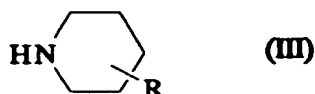
Ainsi la présente invention concerne, selon un autre de ses aspects, un procédé pour la préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que

(a) on traite l'acide 4-amino-5-chloro-2-méthoxybenzoïque avec du 1,2-dibromoéthane dans un solvant organique à une température de 20 à 80°C en présence d'une base ;

(b) on traite le 2-bromoéthyl 4-amino-5-chloro-2-méthoxybenzoate ainsi obtenu de formule (II)



avec une pipéridine de formule (III)



dans laquelle R a la signification donnée ci-dessus, en présence d'une base ;

(c) éventuellement, on transforme le produit ainsi obtenu en l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou en l'un de ses sels d'ammonium quaternaires pharmaceutiquement acceptables.

L'étape (a) est effectuée en faisant réagir l'acide 4-amino-5-chloro-2-méthoxybenzoïque avec du 1,2-dibromoéthane dans un solvant organique à une température de 20 - 80° C en présence d'une base organique ou inorganique. Le dibromoéthane est de préférence utilisé en excès et ce fait est assez suprenant car il a été constaté que, nonobstant cet excès, un seul atome de brome agit de façon préférentielle en évitant ainsi la formation de quantités importantes de dérivés bi-substitués sur ledit dibromoéthane.

La base est utilisée en quantités environ équimoléculaires. Elle peut être soit organique, de préférence une amine tertiaire, comme triéthylamine, N-méthylpyrrolidine, N-méthylpipéridine, N-méthylmorpholine, diazabicyclo[2.2.0]octane, quinuclidine, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène, soit inorganique comme l'hydruide de sodium, un hydroxyde alcalin comme l'hydroxyde de sodium ou un carbonate ou bicarbonate alcalin comme le carbonate de sodium ou

de potassium ou le bicarbonate de sodium ou de potassium. Les bases préférées sont les amines tertiaires.

5 Le solvant peut être un hydrocarbure, tel que l'hexane, le cyclohexane ou le toluène, un solvant aprotique polaire comme le diméthylformamide, un éther, comme le méthyl-t-butyl éther, le dioxanne ou le tétrahydrofuranne, de préférence ce dernier.

10 La réaction est assez rapide. En général, en opérant dans du tétrahydrofuranne en présence d'une amine tertiaire, la réaction est terminée après 2 heures de chauffage à reflux. L'ester 2-bromoéthylque de l'acide 4-amino-5-chloro-2-méthoxybenzoïque peut être isolé selon les méthodes conventionnelles, par exemple, par évaporation du solvant et reprise du résidu par un solvant approprié, par exemple dichlorométhane, et caractérisé.

15 Dans l'étape (b), le 2-bromoéthyl 4-amino-5-chloro-2-méthoxybenzoate obtenu dans l'étape précédente est mis à réagir avec la pipéridine de formule (III) dans un solvant organique du type de ceux indiqués ci-dessus, qui peut être le même utilisé dans l'étape (a), le préféré étant le N,N-diméthylformamide.

20 La base utilisée peut être organique ou inorganique, du type de celles indiquées ci-dessus, étant entendu que lorsqu'on utilise une amine, celle-ci doit être tertiaire pour éviter une compétition avec la pipéridine (III). Les bases préférées sont les carbonates alcalins, notamment de sodium ou de potassium et les amines tertiaires fortes.

La réaction est assez rapide. En opérant à 20- 80° C dans du diméthylformamide en présence de carbonate potassique, la formation du composé de formule (I) est achevée après 1-6 heures et le produit ainsi obtenu peut être isolé avec de très bons rendements et purifié selon les techniques conventionnelles.

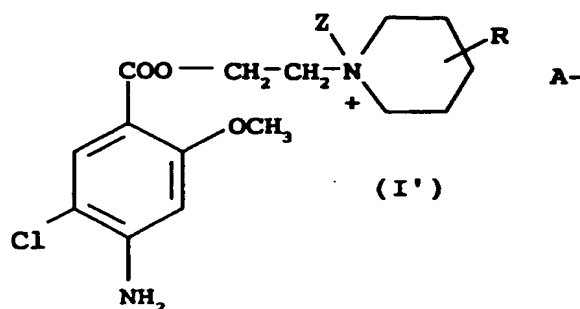
25 Pour préparer les sels pharmaceutiquement acceptables, qui sont des sels d'addition acides, le composé de formule (I), dissous dans un solvant approprié, par exemple l'isopropanol, est traité avec une solution de l'acide salifiant, dissous dans le même solvant et le sel ainsi obtenu est isolé selon les techniques conventionnelles, par exemple par simple filtration, éventuellement après chauffage préalable. Dans ces conditions, le sel pharmaceutiquement acceptable du composé de formule (I) est isolé à partir de la base correspondante (I).

30 Les sels d'ammonium quaternaires sont préparés selon les méthodes classiques de la littérature, en faisant réagir le composé de formule (I) avec, de préférence, l'iodure ou le bromure de formule Z-I ou Z-Br, où Z est tel que défini ci-dessous. De préférence, Z est un groupe alkyle en C₁-C₆ ou un groupe benzyle non substitué ou substitué sur le cycle phényle par un alkyle en C₁-C₄, un groupe alcoxy en C₁-C₄,

un halogène ou un alcanoylamino en C₁-C₅. L'iodure ou le bromure d'ammonium quaternaire ainsi obtenu peut être transformé dans un autre ion pharmaceutiquement acceptable à l'aide d'une résine échangeuse d'ions. Ainsi, par exemple, un bromure d'ammonium quaternaire peut être transformé en le méthanesulfonate correspondant par passage sur une résine CH₃ SO₃⁻.

Le 2-bromoéthyl 4-amino-5-chloro-2-méthoxybenzoate de formule (II), intermédiaire dans le procédé de la présente invention est un produit nouveau et constitue un autre aspect de la présente invention.

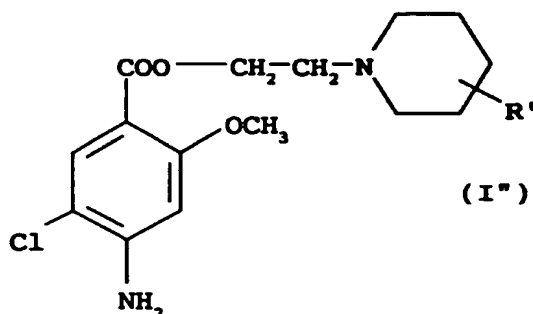
Selon un autre aspect, la présente invention concerne des sels d'ammonium quaternaires particulièrement avantageux de formule (I')



dans laquelle R est tel que défini ci-dessus, Z est un alkyle en C₁-C₆ ou un groupe benzyle éventuellement substitué sur le cycle phényle par un halogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe alcoxy en C₁-C₄, ou un alcanoylamino en C₁-C₅ et A⁻ est un anion pharmaceutiquement acceptable.

De préférence, parmi ces sels quaternaires, ceux de formule (I') dans laquelle Z est méthyle et A⁻ est choisi parmi les ions chlorure, bromure, iodure, acétate, hémisulfate, méthanesulfonate et p-toluènesulfonate, R étant tel que défini ci-dessus, sont particulièrement avantageux. Parmi ces derniers, ceux de formule (I') dans laquelle R est l'hydrogène sont préférés.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne de nouveaux 2-pipéridinoéthyl 4-amino-5-chloro-2-méthoxybenzoates de formule (I'')



dans laquelle R' représente un atome d'halogène ou un groupe cyano, hydroxy, alkyle, alcoxy, carboxy, alcoxycarbonyle, aminocarbonyle, monoalkylaminocarbonyle, dialkylaminocarbonyle, monoalkylamino, dialkylamino, lesdits groupes alkyle et alcoxy contenant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe alcanoylamino ayant de 1 à 5 atomes de carbone ou un groupe alcanoyle de 1 à 5 atomes de carbone et leurs sels pharmaceutiquement acceptables. Lesdits sels pharmaceutiquement acceptables sont ceux illustrés ci-dessus pour les composés de formule (I).

Parmi ces composés, ceux de formule (I'') dans laquelle R' représente un 4-fluoro ou un groupe 4-aminocarbonyle, 4-méthyle, 4-acétylamino, 3-hydroxy ou 4-hydroxy et leurs sels pharmaceutiquement acceptables sont préférés.

Les composés de formule (I), leurs sels pharmaceutiquement acceptables et leurs sels d'ammonium quaternaires, notamment les composés de formule (I') ainsi que ceux de formule (I'') et leurs sels pharmaceutiquement acceptables possèdent une activité 5-HT₄ agoniste. Grâce à cette propriété et à leur faible toxicité, compatible avec leur utilisation en tant que médicaments, ces composés peuvent être utilisés pour la préparation de médicaments à action 5-HT₄-agoniste.

Dans le but d'évaluer l'activité vis-à-vis du récepteur 5-HT₄, on a soumis les composés de formule (I) à l'essai décrit par D.A. Craig et D.E. Clarke. (*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1990, 252: 1378-86) en lui apportant quelques modifications.

Des cobayes albinos mâles - Charles River Italia - (poids moyen de 500 g) sont sacrifiés par décapitation. On isole le plexus myentérique à partir de segments d'iléon de 3 cm environ, prélevés à 10 cm de la jonction iléocaecale ; on place le plexus dans un bain de 20 ml pour organes isolés, contenant de la solution de Krebs et de l'acide ascorbique à raison de 1 mg/ml. On garde la solution, aérée au carboxygène, à la température de 37°C. Le plexus, relié à un transducteur isotonique et soumis à une charge de 0,5 g, est stimulé électriquement de façon supramaximale (fréquence 0,2 Hz, durée 1,5 min.) par une électrode coaxiale au platine. La préparation est traitée

avec de la phénoxybenzamine 10^{-7} M pendant 30 minutes et, ensuite, lavée plusieurs fois. On réduit le voltage jusqu'à obtenir un effet stimulant de 50% par rapport au maximum et le plexus est ensuite stimulé par la sérotonine à raison de $3 \cdot 10^{-7}$ M. Après lavage et stabilisation, la préparation est prête pour l'essai des composés à activité 5-HT₄.

L'activité agoniste 5-HT₄ des composés à examiner est testée à des doses cumulatives après avoir répété deux courbes de sérotonine (en doses cumulatives entre $3 \cdot 10^{-10}$ et 10^{-7} M). Après chaque courbe, on effectue 4 lavages. L'activité de l'agoniste est exprimée par la concentration qui augmente de 50% la stimulation électrique par rapport à son propre maximum (EC₅₀ exprimée en nM) et en pourcentage de stimulation par rapport à l'effet maximum de la sérotonine, estimé à 100%. Dans cet essai, les composés de formule (I) se sont montrés très actifs, leurs EC₅₀ étant de l'ordre de quelques nanomoles.

Afin de tester l'affinité éventuelle des composés de formule (I) vis-à-vis du récepteur 5-HT₃, on a effectué des essais de liaison ("binding") *in vitro* en utilisant les sites de liaison 5-HT₃ présents dans le cortex cérébral du rat (G.J. Kilpatrick, B.J. Jones et M.B. Tyers, *Nature*, 1987; 330: 746-8) et comme ligand marqué le [³H] BRL 43694 (granisétron), un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ puissant et spécifique, à la concentration de 0,5 nM. La préparation des membranes et le test de liaison ("binding") ont été effectués selon la méthode décrite par Nelson et Thomas (D.R. Nelson et D.R. Thomas., *Biochem. Pharmacol.*, 1989; 38: 1693-5). Les résultats ont été évalués par les méthodes d'ajustement ("fitting") non linéaire "Accufit saturation", pour les études de saturation (H.A. Feldman. *Analyt. Biochem.*, 1972; 48: 317-38) et "Accufit competition", pour les études de déplacement (H.A. Feldman, D. Rodbard et D. Levine, *Analyt. Biochem.*, 1972; 45: 530-56).

Les composés de formule (I) se sont montrés inactifs dans le déplacement du [³H] BRL 43694, ce qui exclut une affinité pour le récepteur 5HT₃.

L'absence d'activité 5-HT₃ antagoniste des composés de formule (I) a été confirmée par des essais chez le rat anesthésié, en particulier en administrant les composés par voie intraveineuse et en observant la diminution fugace de la fréquence cardiaque (effet Bezold-Jarisch), dont l'intensité varie selon la dose, comparable à celle obtenue en administrant de la sérotonine ou de la méthyl-sérotonine. Cet effet est inhibé par les antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT₃, par exemple, par le tropan-3-yl indole-3-carboxylate (ICS 205930) et par le zacopride.

Plus particulièrement, l'effet Bezold-Jarisch a été évalué en utilisant des rats Sprague-Dawley d'un poids compris entre 200 et 300 g, anesthésiés par une dose

intrapéritonéale de 1,25 g/kg d'uréthane. La pression artérielle a été enregistrée au niveau de l'artère carotide et la fréquence cardiaque évaluée par la fréquence des pulsations à l'aide d'un cardiotachymètre. Un cathéter a été placé dans la veine jugulaire pour l'administration de la substance. Des doses différentes des composés à
5 tester ont été administrées par voie intraveineuse dans un volume de 0,5 ml/kg. La bradycardie provoquée par chaque dose est exprimée par le pourcentage d'inhibition de la fréquence de base. On peut ainsi calculer la DE₅₀, c'est-à-dire la dose qui diminue de 50% la fréquence cardiaque chez les animaux traités.

Dans cet essai, le composé de l'exemple 1, à la dose de 200 µg/kg n'a montré
10 aucune inhibition de l'effet Bezold-Jarisch, confirmant ainsi le manque d'activité antagoniste 5-HT₃.

Les résultats obtenus confirment que les composés de formule (I), ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables et leurs sels d'ammonium quaternaires, peuvent être utilisés pour la préparation de médicaments à action 5-HT₄ agoniste. Ces
15 médicaments sont notamment destinés au traitement des troubles du système sérotoninergique, périphérique ou central, qui impliquent les récepteurs 5-HT₄, lorsqu'une action agoniste sélective est souhaitée. Ils peuvent être employés dans le traitement des affections du système gastroentérique, du système cardiovasculaire ainsi que du système nerveux central (SNC), notamment dans les pathologies qui sont
20 améliorées par la libération d'acétylcholine.

Dans le système gastro-entérique, les composés de formule (I), leurs sels pharmaceutiquement acceptables et leurs sels d'ammonium quaternaires sont indiqués comme anticonstipants et comme procinétiques gastriques et peuvent être utilisés pour la préparation de médicaments destinés à des mammifères atteints de dyspepsie,
25 de gastroparésie ainsi que d'ulcère gastrique ou duodénal, d'hernie du hiatus ou de constipation.

Dans le système cardiovasculaire, les composés ci-dessus sont indiqués comme cardiotoniques et peuvent être utilisés pour la préparation de médicaments destinés à des mammifères souffrant d'insuffisance cardiaque.

Dans le système nerveux central, les composés ci-dessus, de formule (I) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables sont indiqués comme mnémotoniques et neuroprotecteurs. Ils peuvent être utilisés pour la préparation de médicaments destinés à combattre la sénescence cérébrale, les troubles cognitifs ou de la mémoire de mammifères. Les composés de formule (I) sont également indiqués en tant
30 qu'analgésiques, pour le traitement de la douleur.
35

La présente invention a également pour objet les composés de formule (I) marqués sur l'un de leurs atomes avec des isotopes. Grâce à leur puissante et sélective activité agoniste du récepteur 5-HT₄, les composés de formule (I), lorsqu'ils sont marqués, peuvent être utilisés en tant qu'outils dans les études sur ce récepteur, plus particulièrement dans les essais biochimiques.

L'utilisation des composés de formule (I), de leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables et de leurs sels d'ammonium quaternaires, éventuellement marqués sur un ou plusieurs de leurs atomes, notamment tritiés, constitue un autre aspect de la présente invention. Le réactif de laboratoire préféré est un composé de formule (I), ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, dans lesquels R est l'hydrogène et dans lesquels au moins un des atomes d'hydrogène est éventuellement remplacé par un atome de tritium ; avantageusement l'atome d'hydrogène remplacé est sur le groupe méthoxy, le remplacement s'effectuant selon des méthodes conventionnelles.

La présente invention concerne également des compositions pharmaceutiques à action 5-HT₄ agoniste contenant, en tant que principe actif, un composé de formule (I) ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou de ses sels d'ammonium quaternaires, seul ou en association avec toute autre substance pharmacologiquement compatible, destinées à l'administration par voie orale et/ou parentérale.

Pour l'administration orale on peut préparer des comprimés, des poudres, des granules, des pilules, des dragées, des sirops, des solutions, des émulsions, des suspensions, des formes gastro-résistantes.

Pour l'administration parentérale, on peut préparer des compositions stériles injectables, aqueuses ou non-aqueuses, des suppositoires pour l'administration rectale, des patches pour l'administration transdermique, des formulations aptes à l'administration oculaire et nasale.

On peut également préparer des compositions pharmaceutiques particulières comme les formes liposomiques et les formes à relargage contrôlé.

Les compositions pharmaceutiques sont préparées selon les méthodes usuelles en mélangeant le principe actif aux excipients convenables, tels que l'amidon, le stéarate de magnésium, le talc, le lactose, le saccharose, l'huile de paraffine, les produits mouillants, aromatisants, stabilisants, etc.

Le dosage approprié du principe actif doit être évalué selon la voie d'administration, les caractéristiques du sujet à traiter, tels que l'âge, le poids du corps et la gravité des affections à traiter; généralement, le dosage est compris entre 0,005 et

20 mg/kg, notamment entre 0,05 et 20 mg/kg, de préférence entre 0,1 et 10 mg/kg, notamment entre 1 et 5 mg/kg.

Les formes unitaires de dosage pour l'utilisation thérapeutique comprennent en général de 0,005 à 10 mg, de préférence de 0,1 à 5 mg, y compris par exemple de 0,5 à 3 mg (notamment 0,5 - 1 - 1,5 - 2 - 2,5 et 3 mg) de produit. Ces doses unitaires sont administrées normalement une ou plusieurs fois par jour, de préférence une à trois fois par jour.

Les exemples qui suivent illustrent mieux l'invention sans toutefois la limiter.

10

EXEMPLE 1

Préparation du 2-pipéridinoéthyl 4-amino-5-chloro-2-méthoxybenzoate.

a) 2-Bromoéthyl 4-amino-5-chloro-2-méthoxybenzoate.

Un mélange de 20,1 g (0,1 mole) d'acide 4-amino-5-chloro-2-méthoxybenzoïque, 100 ml de 1,2-dibromoéthane et 200 ml de tétrahydrofurane est chauffé au reflux. 15,2 g (0,1 mole) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène sont ajoutés et le mélange est maintenu au reflux pendant 3 heures. Après avoir refroidi, le précipité est filtré et le solvant est évaporé sous vide. Le résidu est repris au CH_2Cl_2 , la phase organique est lavée avec de la saumure et séchée sur MgSO_4 . Après filtration, par évaporation du solvant, on obtient 25 g de l'ester indiqué en titre.

20

Spectre de ^1H RMN (CDCl_3) : δ 7,8 (s, 1H); 6,22 (s, 1H); 4,46 (t, 2H); 4,45 (s, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,54 (t, 2H)

b) 2-Pipéridinoéthyl 4-amino-5-chloro-2-méthoxybenzoate.

Un mélange de 1,56 g (5,0 mmole) d'ester 2-bromoéthyl de l'acide 4-amino-5-chloro-2-méthoxy-benzoïque, 0,69 g (5 mmole) de K_2CO_3 et 0,85 g (10 mmole) de pipéridine dans 30 ml de diméthylformamide est agité à 50°C pendant 3 heures. Le mélange est ensuite filtré, le solvant est évaporé et le résidu est repris au CH_2Cl_2 , lavé avec de la saumure, séché sur MgSO_4 et évaporé sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant: $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2=10/90$). On obtient 1,4 g du composé indiqué en titre.

25

Spectre de ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,8 (s, 1H); 6,20 (s, 1H); 4,43 (bs, 2H); 4,32-4,26 (t, 2H); 3,76 (s, 3H); 2,67 (s, 3H); 2,45-1,93 (t, 6H); 1,55-1,50 (m, 6H).

30

35

EXEMPLE 2

Préparation du bromure de 1-[2-(4-amino-5-chloro-2-méthoxybenzoyloxy)éthyl]-1-méthylpipéridinium.

- 5 Un mélange de 0,78g (2,5 mmole) du composé de l'Exemple 1 et 3,23g (25 mmole) de bromochlorométhane dans 15 ml de tétrahydrofuranne est agité à température ambiante pendant 15 heures. Le solide formé en suspension est filtré puis recristallisé dans un mélange éther diisopropylique/méthanol. On obtient 0,82g du composé indiqué dans le titre. P.f. 85°C.
- 10 Spectre de ¹H RMN (CD₃OD): δ 7,75 (s, 1H); 6,43 (s, 1H); 4,85-4,52 (bs, 2H); 3,76 (s, 3H); 3,75-3,25 (m, 8H); 1,84-1,66 (m, 6H).

EXEMPLE 3

Préparation du méthanesulfonate de 1-[2-(4-amino-5-chloro-2-méthoxybenzoyloxy)éthyl]-1-méthylpipéridinium.

- 15 Dans une colonne en verre ayant un diamètre de 2,5 cm on introduit 100 g de résine échangeuse d'ions AMBERLITE® IRA-400 sous forme de chlorhydrate. Après élution avec 1000 ml d'hydroxyde de sodium à 10 %, on lave à l'eau distillée jusqu'à pH neutre, on élue avec une solution à 10 % d'acide méthanesulfonique jusqu'à pH acide, puis on lave de nouveau à l'eau jusqu'à pH neutre. Sur la colonne contenant la
- 20 résine sous forme de mésylate ainsi obtenue on verse une solution de 3 g de bromure de 1-[2-(4-amino-5-chloro-2-méthoxybenzoyloxy)éthyl]-1-méthylpipéridinium (décrit dans l'exemple 2) dans de l'eau distillée, puis on élue avec de l'eau. On évapore l'eau à siccité sous pression réduite et on cristallise le résidu dans l'éthanol. On obtient
- 25 ainsi 2 g du composé du titre.

EXEMPLES 4 à 8

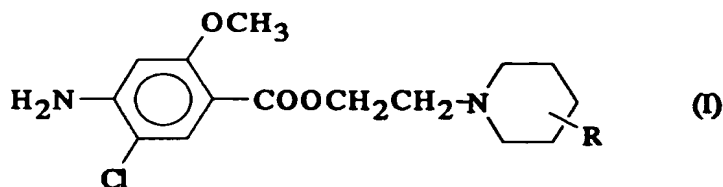
- En opérant comme décrit dans l'exemple 1(b), par traitement du 2-bromoéthyl 4-amino-5-chloro-2-méthoxybenzoate obtenu selon l'exemple 1(a) avec,
- 30 respectivement, la 4-hydroxypipéridine, la 3-hydroxypipéridine, la 4-méthylpipéridine, la 4-aminocarbonylpipéridine et la 4-acétylaminopipéridine, on obtient :
- le 2-(4-hydroxypipéridino)éthyl 4-amino-5-chloro-2-méthoxybenzoate (Ex. 4); P.f. 125°C ;

- Spectre ^1H RMN (CDCl_3) : δ (ppm) 7,73 (s, 1 H); 6,21 (s, 1 H); 4,54 (bs, 2H); 4,29 (t, 3H); 3,74 (s, 3H); 3,65 (m, 1H); 3,38 (s, 1H); 2,83 (m, 2H); 2,80 (t, 2H); 2,34–1,50 (m, 8H);
- le 2-(3-hydroxypipéridino)éthyl 4-amino-5-chloro-2-méthoxybenzoate (Ex. 5); P.f. $\approx 130^\circ\text{C}$;
- Spectre ^1H RMN (CDCl_3) : δ (ppm) : 7,72 (s, 1H); 6,21 (s, 1H); 4,57 (s, 2H); 4,27 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H); 3,73 (s et m, 4H); 2,72 (s, 1H); 2,66 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H); 2,6–2,3 (m, 4H); 2,0–1,4 (m, 4H);
- le 2-(4-méthylpipéridino)éthyl 4-amino-5-chloro-2-méthoxybenzoate (Ex. 6); P.f. 123°C ;
- Spectre ^1H RMN (CDCl_3) : δ (ppm) : 7,73 (s, 1H); 6,20 (s, 1H); 4,47 (s, 2H); 4,30 (t, $J = 6,2$ Hz); 3,75 (s, 3H); 2,85 (d, $J = 11,7$ Hz); 2,65 (t, $J = 6,2$ Hz); 2,01 (t, $J = 11,7$ Hz, 2 H); 1,52 (d, $J = 11,6$ Hz, 2H); 1,2–1,1 (m, 3H); 0,85 (d, $J = 6$ Hz, 3H);
- le 2-(4-aminocarbonylpipéridino)éthyl 4-amino-5-chloro-2-méthoxybenzoate (Ex. 7); P.f. 137°C ;
- Spectre ^1H RMN (CDCl_3) : δ (ppm) : 7,79 (s, 1H, H_{ar}); 6,27 (s, 1H, H_{ar}); 5,61 (s, 2H: CONH_2); 4,51 (s, 2H, NH_2); 4,34 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H, H_{O}); 3,82 (s, 3H, OCH_3); 3,01 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H); 2,72 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H, H_{β}); 2,18–2,06 (m, 3H); 1,9–1,6 (m, 4H);
- Spectre ^{13}C RMN (CD_3OD) : δ (ppm) : 175,7 (CONH); 169,0 (CO_2); 164,5 (C_2); 154,0 (C_4); 136,7 (C_6) ; 112,9–111,0 (C_1 – C_5); 101,3 (C_3); 65,2 (C_{O}); 60,5–58,9 (C_{β} – OCH_3); 57,0 (C_2' et C_6'); 45,8 (C_4'); 32,1 (C_3' et C_5');
- le 2-(4-acétylaminopipéridino)éthyl 4-amino-5-chloro-2-méthoxybenzoate (Ex 8); P.f. 135°C ;
- Spectre ^1H RMN (CDCl_3) : δ (ppm) : 7,80 (s, 1H, H_{ar}); 6,27 (s, 1H, H_{ar}); 5,36 (d, 1H, NH); 4,48 (s, 2H, NH_2); 4,34 (t, $J = 6$ Hz, 2H, H_{O}); 3,75 (s et m, 4H, OCH_3 , H_4'); 2,92 (d, $J = 12$ Hz, 2H, $\text{H}_{2\text{eq}}$ et $\text{H}_{6\text{eq}}$); 2,72 (t, $J = 6$ Hz, 2H, H_{β}); 2,24 (t, $J = 12$, 2 Hz, 2H, $\text{H}_{2\text{ax}}$ et $\text{H}_{6\text{ax}}$); 1,96 (s, 3H, CH_3); 1,9 (m, 2H, $\text{H}_{3\text{eq}}$ et $\text{H}_{5\text{eq}}$); 1,45 (m, 2H, $\text{H}_{3\text{ax}}$ et $\text{H}_{5\text{ax}}$);
- Spectre ^{13}C RMN (CDCl_3) : δ (ppm) : 169,4 (CONH); 164,5 (CO_2); 160,2 (C_2); 147,9 (C_4); 133,3 (C_6); 109,9–109,6 (C_1 – C_5); 98,2 (C_3); 62,2 (C_{O}); 56,7–56,0–46,4 (C_{β} – OCH_3 – C_4'); 52,6 (C_2' et C_6'); 32,2 (C_3' et C_5'); 23,5 (CH_3).

REVENDECATIONS

1. Utilisation du composé de formule (I)

5



10

15

dans laquelle R représente l'hydrogène, un halogène ou un groupe cyano, hydroxy, (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alcoxy, carboxy, (C₁-C₄)alcoxycarbonyle, aminocarbonyle, mono(C₁-C₄)alkylaminocarbonyle, di(C₁-C₄)alkylaminocarbonyle, mono(C₁-C₄)alkylamino, di(C₁-C₄)alkylamino, (C₁-C₅)alcanoylamino ou (C₁-C₅)alcanoyle, de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou de ses sels d'ammonium quaternaires, pour la préparation de médicaments à action 5-HT₄-agoniste.

20

25

30

35

2. Utilisation selon la revendication 1, pour la préparation d'un médicament pour le traitement des états découlant d'un dysfonctionnement du système sérotoninergique dans lesquels une action agoniste sérotoninergique par médiation sélective par les récepteurs 5-HT₄ est souhaitée.
3. Utilisation selon la revendication 1, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des affections du système gastro-entérique, du système cardiovasculaire, et du SNC.
4. Utilisation selon la revendication 3, caractérisée en ce que le médicament est un procinétique gastrique.
5. Utilisation selon la revendication 3 ou la revendication 4, caractérisée en ce que le médicament est destiné au traitement de l'ulcère gastrique ou duodénal, de l'hernie du hiatus, de la constipation, de la dyspepsie ou de la gastroparésie.
6. Utilisation selon la revendication 3, caractérisée en ce que le médicament est un cardiotonique.

7. Utilisation selon la revendication 3, caractérisée en ce que le médicament est destiné au traitement de la sénescence cérébrale, des troubles cognitifs et de la mémoire.

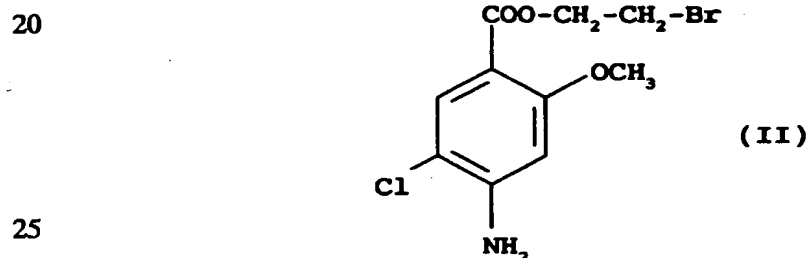
5 8. Utilisation selon la revendication 3, caractérisée en ce que le médicament est un analgésique.

9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que le composé de formule (I) est le 2-pipéridinoéthyl 4-amino-5-chloro-2-méthoxybenzoate.
10

10. Procédé pour la préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 et de ses sels pharmaceutiquement acceptables et d'ammonium quaternaires pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce que :

15 (a) on traite l'acide 4-amino-5-chloro-2-méthoxybenzoïque avec du 1,2-dibromoéthane dans un solvant organique à une température de 20 à 80° C en présence d'une base;

(b) on traite le 2-bromoéthyl 4-amino-5-chloro-2-méthoxybenzoate ainsi obtenu de formule (II)



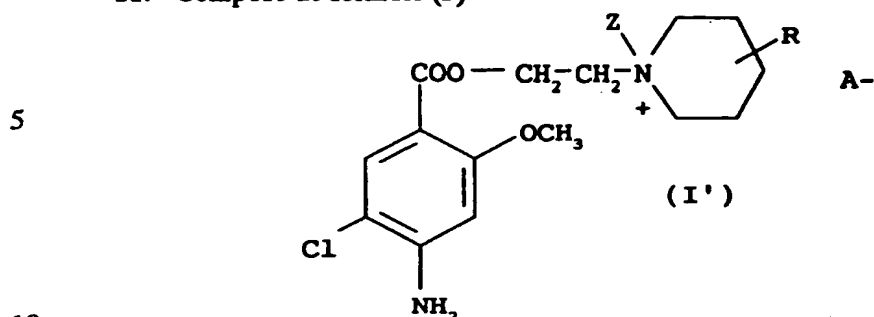
avec une pipéridine de formule



dans laquelle R a la signification donnée pour (I) dans la revendication 1 en présence d'une base ;

35 (c) éventuellement, on transforme le produit ainsi obtenu en l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou en l'un de ses sels d'ammonium quaternaires pharmaceutiquement acceptables.

11. Composé de formule (I')

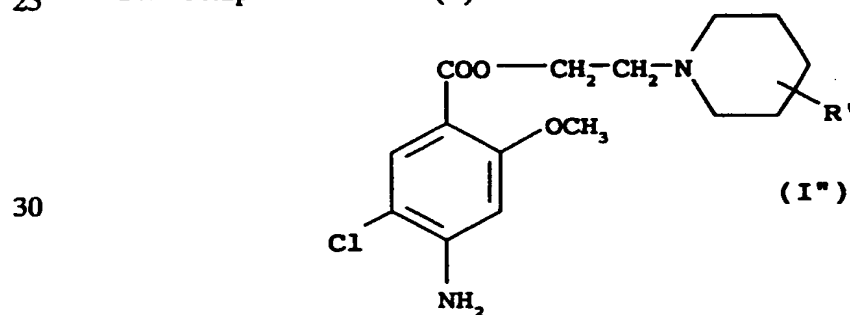


15 dans laquelle R est tel que défini dans la revendication 1, Z est un alkyle de 1 à 6 atomes de carbone ou un groupe benzyle éventuellement substitué sur le cycle phényle par un halogène, un groupe alcoxy de 1 à 4 atomes de carbone, alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, alcanoylamino de 1 à 5 atomes de carbone et A⁻ est un anion pharmaceutiquement acceptable.

20 12. Composé selon la revendication 11 ayant la formule (I') dans laquelle R est tel que défini dans la revendication 1, Z est méthyle et A⁻ est un anion choisi parmi : chlorure, bromure, iodure, acétate, hémisulfate, méthanesulfonate et p-toluènesulfonate.

25 13. Composé selon la revendication 12 ayant la formule (I') dans laquelle R est l'hydrogène.

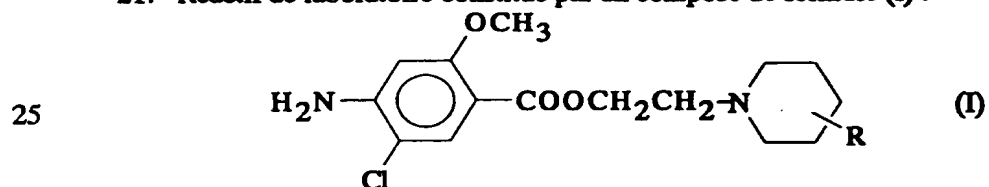
14. Composé de formule (I'')



35 dans laquelle R' représente un atome d'halogène ou un groupe cyano, hydroxy, alkyle, alcoxy, carboxy, alcoxycarbonyle, aminocarbonyle, monoalkylaminocarbonyle, dialkylaminocarbonyle, monoalkylamino, dialkylamino, les groupes alkyle et alcoxy contenant de 1 à 4 atomes de carbone,

un groupe alcanoylamino ayant de 1 à 5 atomes de carbone ou un groupe alcanoyle de 1 à 5 atomes de carbone et ses sels pharmaceutiquement acceptables.

- 5 15. Le 2-(4-hydroxypipéridino)éthyl 4-amino-5-chloro-2-méthoxybenzoate et ses sels pharmaceutiquement acceptables.
16. Le 2-(3-hydroxypipéridino)éthyl 4-amino-5-chloro-2-méthoxybenzoate et ses sels pharmaceutiquement acceptables.
- 10 17. Le 2-(4-méthylpipéridino)éthyl 4-amino-5-chloro-2-méthoxybenzoate et ses sels pharmaceutiquement acceptables.
18. Le 2-(4-aminocarbonylpipéridino)éthyl 4-amino-5-chloro-2-méthoxybenzoate et ses sels pharmaceutiquement acceptables.
- 15 19. Le 2-(4-acétylaminopipéridino)éthyl 4-amino-5-chloro-2-méthoxybenzoate et ses sels pharmaceutiquement acceptables.
- 20 20. Le 2-bromoéthyl 4-amino-5-chloro-2-méthoxybenzoate.
21. Réactif de laboratoire constitué par un composé de formule (I) :



dans laquelle R est l'hydrogène et dans laquelle au moins un de ses atomes d'hydrogène est éventuellement remplacé par un atome de tritium, ou par un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2717174

N° d'enregistrement
national

FA 497161
FR 9402927

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol.2, no.5, 1992 pages 461 - 466 E. BLUM ET AL *Page 462*	1-9
A	WO-A-93 03725 (SMITH-KLINE BEECHAM PLC) *Page 2: formule 1* *Page 11: sub E2* *Page 52: revendications*	1-9
D,A	DE-B-12 33 877 (SOCIÉTÉ D'ETUDES SCIENTIFIQUES ET INDUSTRIELLES DE L'ILE-DE-FRANCE) *Document*	1-10
D,A	EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol.200, no.2/3, 6 Août 1991 pages 373 - 374 KARL-HEINZ BUCHHEIT ET AL *Article*	1-9
D,A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol.35, no.8, 17 Avril 1992 pages 1486 - 1489 DANIEL L. FLYNN ET AL *Page 1486*	1
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CLS)
		C07D C07C
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
21 Octobre 1994		Luyten, H
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons</p> <p>A : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1

EPO FORM 1500 (01.82) (P04C12)